

METHOD FOR INTRODUCING IMIDE GROUP INTO HETEROCYCLIC COMPOUND

Patent Number: JP6329560

Publication date: 1994-11-29

Inventor(s): ISHIDO RYOJI; others: 01

Applicant(s):: TOKYO YATSUKA UNIV

Requested Patent: JP6329560

Application Number: JP19930120086 19930521

Priority Number (s):

IPC Classification: C07B43/06 ; C07D239/54 ; C07D403/04 ; C07D473/34 ; C07H19/067 ; C07H19/073 ; C07H19/167 ; C07H19/173

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To effectively introduce imide group to a heterocyclic compound by reacting a compound having a heterocycle with a succinic imide derivative or a phthalic imide derivative.

CONSTITUTION: A compound having a heterocycle to which a tetrazolyl group or nitrotriazolyl group is bonded reacts with a succinic imide derivative or a phthalimide derivative, as necessary, in the presence of a base (e.g. azabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene), as necessary in a solvent (e.g. methylene chloride) at ambient temperature to 40 deg.C. The base is used in an amount of 1-5 equivalent based on 1 equivalent heterocyclic compound. Since introduction of amino group on the outside of the nucleotide ring is carried out in high yield, this method is suitable as a method for introducing <15>N to the amino group on the outside of the ring. This method is excellent in shelf life of labeled compound and operating property of reaction and an amount of a labeled compound used for the reaction can be minimized, because the labeled compound used (<15>N succinic imide, <15>N phthalic imide, etc.) is solid at normal temperature.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 6 - 329560

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 11 月 29 日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C07B 43/06		7419-4H		
C07D239/54				
403/04	207	7602-4C		
	209	7602-4C		
473/34	351			

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 20 頁) 最終頁に統く

(21) 出願番号 特願平 5 - 120086
(22) 出願日 平成 5 年 (1993) 5 月 21 日
特許法第 30 条第 1 項適用申請有り 平成 5 年 3 月 5 日
、日本薬学会発行の「日本薬学会第 113 年会講演要旨集」に発表

(71) 出願人 592068200
学校法人東京薬科大学
東京都八王子市堀之内 1432-1
(72) 発明者 石戸 良治
東京都八王子市堀之内 1432-1 東京
薬科大学内
(72) 発明者 釜池 和大
東京都八王子市堀之内 1432-1 東京
薬科大学内
(74) 代理人 弁理士 長谷川 芳樹 (外 4 名)

(54) 【発明の名称】複素環化合物へのイミド基の導入法

(57) 【要約】

【構成】 テトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基が結合した複素環を有する化合物に、塩基の存在下で、スクシンイミド誘導体又はフタルイミド誘導体を反応させて、上記複素環化合物へスクシンイミド基又はフタルイミドイミド基を導入する。

【効果】 環外アミノ基の導入を高収率で行なうことができるため、ヌクレオシド環外アミノ基への¹⁵N 導入法として好適に用いられる。この¹⁵N 導入法によれば、用いるラベル化合物 ([¹⁵N]スクシンイミド、 [¹⁵N]フタルイミド等) が常温で固体であるため、ラベル化合物の保存性および反応の操作性に優れ、また反応に用いるラベル化合物の当量数も必要最小限とすることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 テトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基が結合した複素環を有する化合物に、塩基の存在下で、スクシンイミド誘導体又はフタルイミド誘導体を反応させることを特徴とする複素環化合物へのイミド基の導入法。

【請求項2】 前記複素環が、ピリミジン骨格を有する複素環である請求項1記載の複素環化合物へのイミド基の導入法。

【請求項3】 前記複素環が、プリン骨格を有する複素環である請求項1記載の複素環化合物へのイミド基の導入法。

【請求項4】 前記複素環を有する化合物が、更にグリコシリル基を有する請求項1記載の複素環化合物へのイミド基の導入法。

【請求項5】 前記複素環を有する化合物がヌクレオシドである請求項4記載の複素環化合物へのイミド基の導入法。

【請求項6】 前記塩基がジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)である請求項1記載の複素環化合物へのイミド基の導入法。

【請求項7】 前記塩基がトリエチルアミンである請求項1記載の複素環化合物へのイミド基の導入法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ヌクレオシド等の複素環化合物に対して、スクシンイミド基又はフタルイミド基を効率的に導入する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体関連化合物に安定同位体を位置選択的に導入することは、当該化合物の生体内における挙動、代謝等を核磁気共鳴吸収(NMR)、質量分析、発光スペクトル等の手段で解析するに際して重要である。例えば、近年、核酸-核酸あるいは核酸-タンパク質相互作用の分子認識機構の解明は、¹⁵N等の安定同位体で標識された化合物を用いたNMR法で活発に行われている。このように安定同位体で標識されたヌクレオシドないしヌクレオチドを得るために、例えば、ヌクレオシド又はヌクレオチドを構成する塩基部分に¹⁵N等の安定同位体を効率よく導入することが重要となる。

【0003】 従来より、ヌクレオシドを構成する塩基部分に位置選択的に¹⁵Nを導入する方法としては、塩基部の変換反応(例えば、ウリジン→シチジン、イノシン→アデノシン等)が用いられている。このような塩基部の変換反応による¹⁵Nの導入例としては、ウリジンの4位に導入されたメチルチオ基(-SCH₃)、またはイノシンの6位に導入されたハロゲノ基(-Cl)を、[¹⁵N]アンモニアで処理することにより[4-¹⁵N]シチジン誘導体および[6-¹⁵N]アデノシン誘導体へと変換することが知られている(C.-H.Niu,Anal.Biochem., 50

139, 404-407(1984). J.Leonard and T.R.Henderson, J.Am.Chem.Soc., 97, 4990-4999(1975).)。¹⁵Nでラベルされた試薬は一般に、かなり高価であるにもかかわらず、常温で気体の上記[¹⁵N]アンモニアは保存性が悪く、また反応系には該アンモニアの過剰の当量数(例えば3倍当量以上)を用い、加熱(110-150°C)する必要があり、且つ反応条件のコントロールが難かしいため、上記方法は安定同位体の導入方法として好ましい方法とは言えない。

10 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、複素環を有する化合物の該複素環に、含窒素官能基を位置選択的に且つ効率的に導入できる含窒素官能基導入法を提供することにある。

【0005】 本発明の他の目的は、複素環を有する化合物たるヌクレオシドの該複素環(塩基部)を、位置選択的に且つ効率的に他の複素環に変換できる方法を提供することにある。

【0006】 本発明の更に他の目的は、複素環を有する化合物の該複素環に、位置選択的に且つ効率的に¹⁵N等の安定同位体を導入できる方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究の結果、複素環に結合したテトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基が、緩和な塩基性条件下で、求核試薬たるスクシンイミド誘導体又はフタルイミド誘導体に対して良好な脱離性を示すことを見出した。

【0008】 本発明のイミド基の導入法は、上記知見に基づくものであり、より詳しくは、テトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基が結合した複素環を有する化合物に、塩基の存在下で、スクシンイミド誘導体又はフタルイミド誘導体を反応させることを特徴とするものである。

【0009】 本発明で用いる上記スクシンイミド誘導体又はフタルイミド誘導体は、常温(25°C)において通常は固体であるのみならず、塩基性条件下で、脱離基たるテトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基との組み合せにおいて良好な求核性を示すため、本発明のイミド基導入法によれば、緩和な条件下で、複素環に含窒素官能基たるイミド基を位置選択的に且つ効率的に導入することができる。したがって本発明によれば、複素環(ヌクレオシドの塩基部)の変換ないし¹⁵N等の安定同位体の導入を効率的に行うことができる。

【0010】 更に、本発明によれば、複素環に、スクシニル基又はフタロイル基で「既に保護されたアミノ基」を簡便に導入できるため、本発明の方法はスクシニル又はフタロイル誘導体の合成法としても極めて有用である。

【0011】 以下、本発明を詳細に説明する。

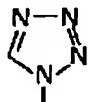
【0012】 (複素環化合物) 本発明においては、複素

3

環化合物として、1H-テトラゾリル(Tr)基(化1)又はニトロトリアゾリル(NT)基(化2)が結合した複素環を有する化合物を用いる。

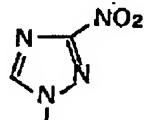
【0013】

【化1】



【0014】

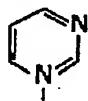
【化2】



【0015】上記テトラゾリル基(化1)又はニトロトリアゾリル基(化2)が結合すべき複素環の種類、及びこれらの含窒素官能基が結合すべき複素環上の位置は特に制限されないが、核酸化学分野への応用の点からは、上記複素環は含窒素複素環(少なくとも1以上の窒素原子を含む複素環)であることが好ましく、ピリミジン骨格(化3)ないしプリン骨格(化4)を有する複素環であることが更に好ましい。

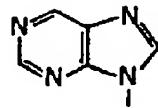
【0016】

【化3】



【0017】

【化4】

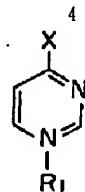


【0018】上記ピリミジン骨格(化3)を有する複素環としては、例えば、チミン、ウラシル等が挙げられる。一方、上記プリン骨格(化4)を有する複素環としては、例えば、グアニン、キサンチン、テオプロミン等が挙げられる。

【0019】より具体的には、例えば、本発明において用いられる複素環化合物は、下記(化5)または(化6)の構造式を有していることが好ましい。

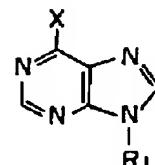
【0020】

【化5】



【0021】

【化6】



10

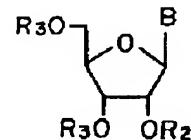
【0022】上記式(化5)又は(化6)において、Xはテトラゾリル基(化1)又はニトロトリアゾリル基(化2)を示し、R₁はグリコシリル(glycosyl)基を示す。このグリコシリル基は、ペントース(五炭糖)由来のグリコシリル基であることが好ましく、リボース又は2-

20 デオキシリボース由来のグリコシリル基であることが更に好ましい。

【0023】より具体的には、例えば、本発明において用いられるリボース由来のグリコシリル基は、下記(化7)の構造式を有していることが好ましい。

【0024】

【化7】



30

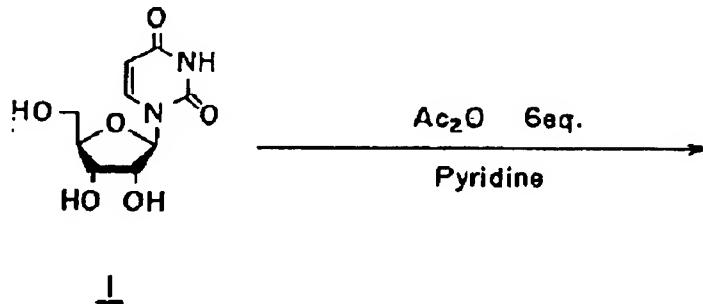
【0025】上記式(化7)において、Bは複素環基(塩基部)を示し、R₁及びR₂は、本発明のイミド基導入反応に不活性な保護基を示す。R₁及びR₂は同一であってもよく又異なっていてもよいが、ポリスクレオチド合成の際の便宜の点からは、R₁及びR₂は異なる保護基(すなわち、異なる反応により除去可能な保護基)であることが好ましい。より具体的には、例えば、R₁(2'水酸基の保護基)はテトラヒドロピラニル基(THP基)、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基(MTHP基)およびテトラヒドロフラニル基(THF基)等の酸性条件下で除去可能な基であることが好ましい。

40 【0026】一方、R₁(3'および5'水酸基の保護基)は、上記2'水酸基の保護基およびスクシニル基(ないしフタロイル基)に実質的に影響を与えずに除去することが可能な基であることが好ましい。より具体的には、例えば、R₁はシリル基、あるいは脂肪族又は芳香族のアシル基(ベンゾイル基、アセチル基等)であることが好ましい。

【0027】一方、R₂は、上記2'水酸基の保護基(テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等)又はスクシニル基(ないしフタロイル基)に実質的に影響を与えずに除去することが可能な基であることが好ましい。より具体的には、例えば、R₂はシリル基、あるいは脂肪族又は芳香族のアシル基(ベンゾイル基、アセチル基等)であることが好ましい。

50

【0027】(複素環化合物の製造法) 上記した複素環化合物の製造法は特に制限されないが、例えば、上記式(化7)に示す化合物(例えば、R₁=R₂=アセチル基(Ac基))は、以下のようにして製造することが好ましい。



【0030】上記したウリジンのトリアセチル体(2)に、脱離基(1,2,4-トリアゾリル(T)、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾリル(NT)又は1H-テトラゾリル(Te)基)を導入する方法としては、次に述べる方法が利用可能である。

【0031】1) 1-(メシチレン-2-スルホニル)テトラゾール(MSTe)(5eq.)または1-(メシチレン-2-スルホニル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(MSNT)(2.5eq.)-リン酸ジフェニル(0.5eq.)/ピリジン系(Te又はNT誘導体)(C.B.Reese and A.Ubasawa, Nucleic Acids Res.Symp.Ser., No.7, 5-21 (1980).を参照することができる)

2) ジフェニルホスホロクロリダート(PhO₂POCl)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール/ピリジン系(NT誘導体)(S.S.Jones, C.B.Reese S.Sibanda, and A.Ubasawa, Tetrahedron Lett., 22, 4755-4758 (1981)を参照することができる)

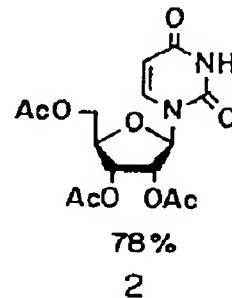
3) p-クロロフェニルホスホジクロリダート(Cl₂PhOP(OCl)₂)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(2.0eq.)/ピリジン系(T誘導体)(W.L.Sung, J.Org.Chem., 47, 3623-3628 (1982)を参照することができる)

4) オキシ塩化リン(2.5eq.)-1,2,4-トリアゾール

【0028】まず、常法にしたがって、ウリジン(1)を無水酢酸-ピリジンでアセチル化してウリジンのトリ-O-アセチル体(2)を得る(化8)。

【0029】

【化8】



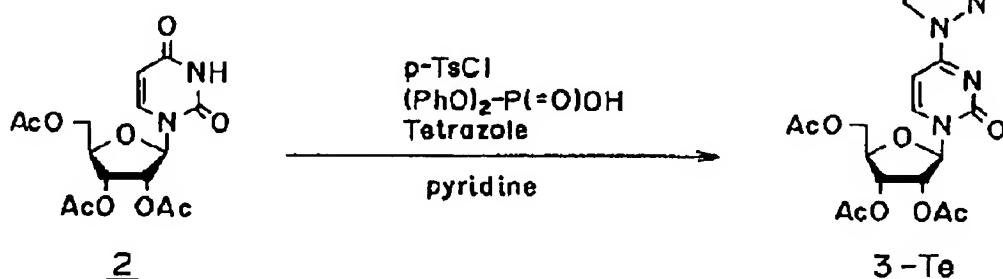
(22.5eq.)-トリエチルアミン(23eq.)/アセトニトリル系(T誘導体)(R.P.Hodge, C.K.Bush, C.M.Harris, and T.M.Harris, J.Org.Chem., 56, 1553-1564 (1991); K.J.Divakar and C.B.Reese, J.Chem.Soc.Perkin I, 1171-1176 (1982)を参照することができる)などが挙げられる。

【0032】本発明においては、上述したような方法1)~4)で用いたような高価な試薬や大過剰の試薬を用いる必要がない点からは、塩化p-トルエンスルホニル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール、又は1H-テトラゾール/ピリジン、又はさらにリン酸ジフェニルを加えた反応系を用いて、4-(テトラゾリル)-(3-Te)又は4-(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾリル)誘導体(3-NT)を合成することができる。このような試薬を用いた場合、その取り扱いが容易で且つ高い反応性が容易に得られる。

【0033】(テトラゾリル誘導体(3-Te)の合成)上記したウリジンのトリアセチル体(2)に、ピリジン溶媒中、p-トルエンスルホニルクロリド(p-TsCl)4当量、テトラゾール2当量を加え室温(r.t.)で反応を行なった(化9)。

【0034】

【化9】



【0035】上記(化9)の反応は極めて緩やかに進行し、4日後に反応を停止した。この反応により、化合物3-Teを70%の収率で得ることができた。

【0036】このようなテトラゾリル化反応においては、反応の促進の点からは、反応系にリン酸ジフェニルを加えることが好ましい。すなわち、(化9)に示すよ

うに、ウリジンのトリアセチル体(2)にピリジン溶媒中、p-TsCl 4当量、およびテトラゾール 2当量、さらにリン酸ジフェニル 1.2当量を加え室温で反応させたところ、反応は時間の経過とともに緩やかに進行し24時間後に完結した。このように、4-(テトラゾリル)誘導体の合成に際しては、塩化p-トルエンスルホニル-1H-テトラゾール系においてリン酸ジフェニルを含む系を用いることが好ましい。

【0037】さらに、上記反応を50℃の反応条件下で行ったところ、反応は速やかに進行し3時間で反応は完

結した。また収率も88%と高収率で化合物3-Teを得ることができた(表1参照)。したがって、上記反応(化9)においては、必要に応じて加熱(40~50℃程度)することが好ましい。また、上記反応(化9)においては、原料のトリアセチル体(2)1モルに対して、p-TsClを1~4モル、テトラゾールを1~2モル用いることが好ましい。

【0038】

【表1】

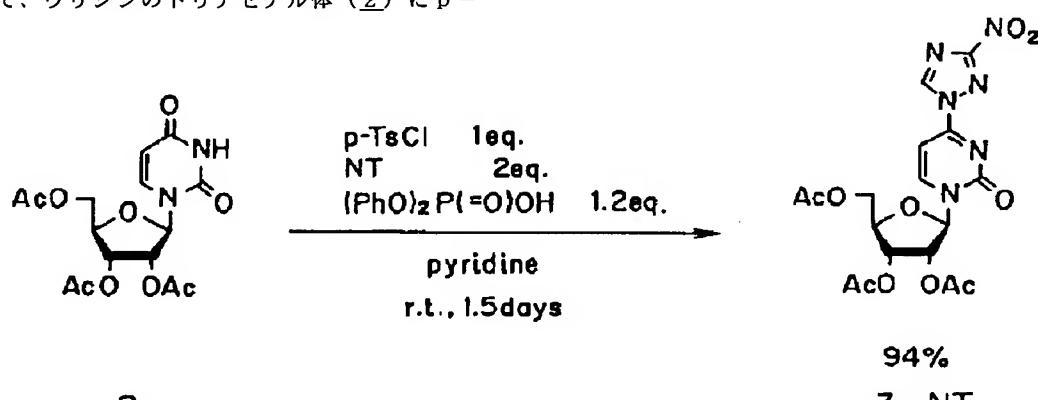
p-TsCl	Tetrazole	リン酸ジフェニル	反応温度	time	収率
1eq.	2eq.	—	r.t.	4days	70%
4eq.	2eq.	1.2eq.	r.t.	1day	89%
4eq.	2eq.	1.2eq.	50°C	3h	88%

【0039】(4-(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾリル)誘導体(3-NT)の合成)上記3-NT誘導体の合成は、上記テトラゾリル誘導体(3-Te)の合成と同様に行うことが好ましい。すなわち、(化10)に示すように、ピリジン溶媒中で、ウリジンのトリアセチル体(2)にp-

TsClと、ニトロトリアゾールとを反応させることができ

【0040】

【化10】



2

3-NT

【0041】上記(化10)に示すように、ウリジンのトリアセチル体(2)にピリジン溶媒中、p-TsCl 2当量、3-ニトロトリアゾール 2当量、およびリン酸ジフェニル 1.2当量を加え室温で反応させた。反応は時間の経過とともに緩やかに進行した。反応は36時間後に完結

し収率94%で化合物3-NTを得ることができた(表2)。

【0042】

【表2】

p-TsCl	3-nitro-triazole	リン酸ジフェニル	反応温度	time	収率
1eq.	2eq.	1.2eq.	r.t.	1.5days	94%

【0043】上記反応(化10)においては、必要に応じて加熱(40~50℃程度)することが好ましい。また、上記反応(化10)においては、原料のトリアセチル体(2)1モルに対して、p-TsClを1~4モル、3-ニトロトリアゾールを1~2モル用いることが好ましい。

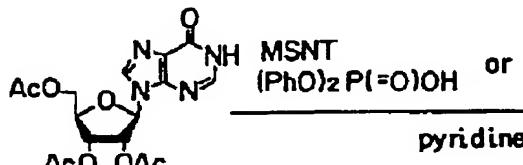
【0044】(プリン骨格を有する複素環化合物の合成)上記式(化7)において塩基部Bがプリン塩基から

なる場合にも、上記したようなピリミジン塩基を有する化合物と同様に合成することができる。

【0045】例えば、イノシン(2-4)を上記式(化8)と同様にアセチル化してイノシンのトリ-O-アセチル体(2-5)とした後、リン酸トリエステル法における活性化剤であるMSNT(1-(2-メシチレンスルホニル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール)-リン酸ジフェニルの系又はp-TsCl-3-ニトロ-1,2,4-

9

リアゾール-リシン酸ジフェニルの系を用いて、6-(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾリル)誘導体(26-NT)を合成することができる(化11)。試薬のコストを考慮す

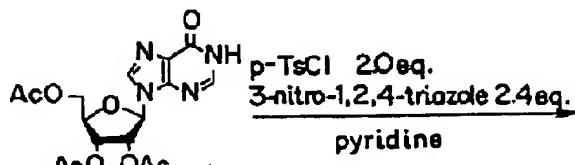


25

【0047】すなわち、トリアセチル体（25）にピリジン溶媒中、MSNT 1.5当量、およびリン酸ジフェニル 1.2当量を加え、室温下で反応を行なった。5日後反応を停止したところ、68%の収率でニトロトリアゾリル誘導体（26-NT）を得ることができた（表3）。また、トリアセチル体（25）にピリジン溶媒中、p-TsCl 2.4当量、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール 2.4当量、および

MSNT	—	リン酸ジフェニル	反応温度	time	収率
15eq.	—	1.2eq.	r.t.	5days	68%
3-NT	p-TsCl	リン酸ジフェニル	反応温度	time	収率
2.4eq.	24eq.	1.2eq.	r.t.	7days	84%

【0049】上記反応系に加えたリン酸ジフェニルの効果を見るために、(化12)に示すようにp-TsCl-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールのみを用いて反応を行なったところ、副生成物であるトリル体(27)が生成し、化



25

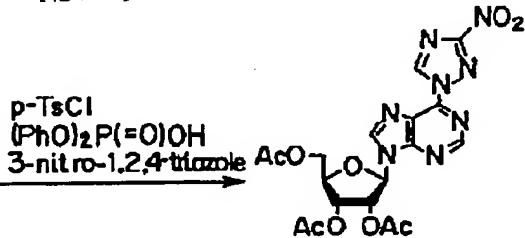
【0051】上述したように、トリアセチル体(25)に3-ニトロ-1,2,4-トリアゾイル基を導入する場合には、p-TsCl-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-リン酸ジフェニル系の試薬を用いることが特に好ましい。このような試薬を用いた反応系では、p-TsCl-3-ニトロトリアゾール系に見られる副生成物の生成が抑えられるのみならず、MSNT-リン酸ジフェニルを用いた系と同様に3-ニトロ-1,2,4-トリアゾリル基の導入を確実に行うことができる。

【0052】(異なる保護基を有する複素環化合物の合

ば、後者の試薬を用いることが好ましい。

[0 0 4 6]

【化 1 1】



26-NT

リン酸ジフェニル 1.2当量を加え室温下で反応を行なったところ、反応の進行は極めて緩やかであった。7日目に反応を停止したところ、ニトロトリアソリル誘導体(26-NT)を84%の収率で得ることができた(表3)。

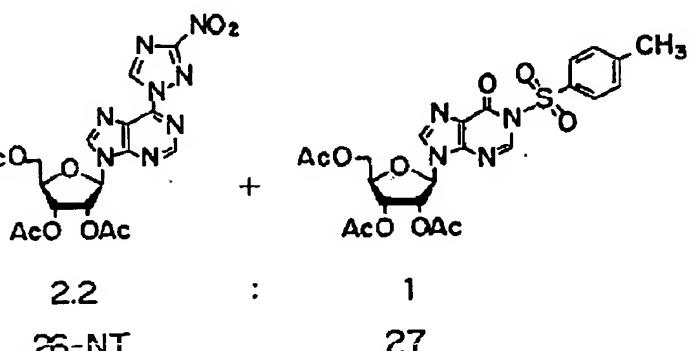
[0 0 4 8]

【表3】

合物 (26-NT) の収率が減少した。

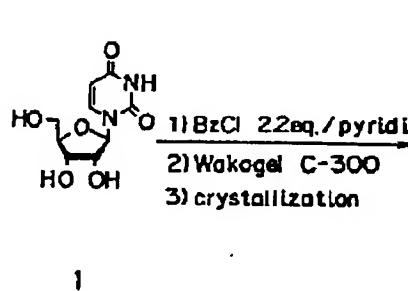
[0050]

【化 1 2】

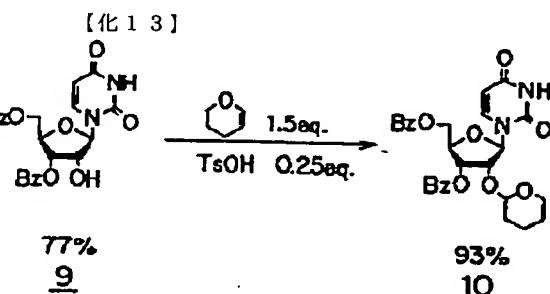


成) ヌクレオチドのオリゴマー合成上の便宜からは、上記した複素環化合物(化7)において、R₁とR₂とは異なる保護基であることが好ましい。このような化合物(例えば、(化7)においてR₁=THP基、R₂=ベンゾイル基(Bz基))は、例えば、水酸基がフリーのリボフラノシリル誘導体(化7においてR₁=R₂=H)の3'および5'水酸基をベンゾイル基で選択的に保護した後、残る2'水酸基をTHPで保護することにより得ることが好ましい。より具体的には、上記化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

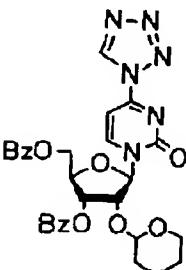
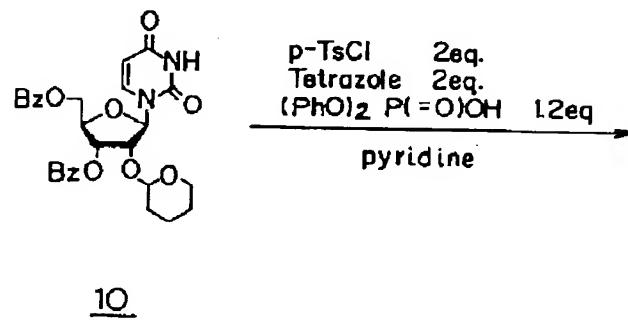
【0053】



【化13】



【0054】すなわち、(化13)に示すように、ウリジン(1)に、ピリジン溶媒中2.2当量の塩化ベンゾイルを作用させ(氷冷下、CH₂Cl₂に溶解させたBzClを滴下)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、メタノール溶媒を用いて再結晶することにより、3'および5'水酸基を選択的に保護したウリジン誘導体(9)を合成した。さらに、このようにして得たウリジン誘導体(9)の2'水酸基をTHP基で保護し、3',5'-ジ-O-ベンゾイル-2'-O-(テトラヒドロビラン-2-イル)ウリジン化合物(10)を得た。



84%
11-Te

【0057】すなわち、上記式(化14)に示すように、上記ウリジン誘導体(10)にピリジン溶媒中、p-TsCl 2当量、テトラゾール 2当量、およびリン酸ジフェニル1.2当量を加え、室温で8時間反応させたところ、4-テトラゾリル誘導体(11-Te)を84%の良好な収率で得ることができた。

【0058】(イミド化合物)次に、上述したような複素環化合物に反応させるべき求核試薬たるイミド化合物(スクシンイミド誘導体およびフタルイミド誘導体)について説明する。

【0059】上記スクシンイミド誘導体ないしフタルイミド誘導体としては、スクシンイミドまたはフタルイミドそのものが好ましく用いられるが、これらのイミドは、本発明のイミド化反応に不活性な置換基(例えば、低級アルキル基(炭素数1~4)、ハロゲノ基等)を有していてもよい。

【0060】上記スクシンイミド誘導体またはフタルイミド誘導体は、複素環化合物1モルに対して、1~3モル程度(更には1~2モル程度)用いることが好ましい。本発明において、脱離基たるテトラゾリル基又は二

10 【0055】上記のようにして得た「異なる保護基を有する複素環化合物」も、上記式(化9)または(化10)と同様に、テトラゾリル(Te)化またはニトロトリシアゾリル(NT)化することが可能である。例えば、p-TsClおよびリン酸ジフェニルの存在下で、上記複素環化合物にテトラゾールを反応させることにより、テトラゾリル誘導体を得ることができる。

【0056】

【化14】

トロトリアゾリル基は、上記求核試薬に対して良好な脱離性を示すため、従来の求核試薬(例えばアンモニア)よりも少ない量の求核試薬を用いた場合にも、効率的なイミド化反応を行うことが可能となる。

【0061】したがって、上記スクシンイミド誘導体またはフタルイミド誘導体として、安定同位体¹⁵Nを標識した化合物を用いれば、比較的高価な安定同位体標識試薬を効率良く用いて、複素環化合物に¹⁵Nを位置選択的に導入することができる。

40 【0062】(塩基)本発明のイミド化反応においては、上記した複素環化合物と、スクシンイミド誘導体またはフタルイミド誘導体とを、塩基の存在下で反応させる。

【0063】上記塩基としては、ブレンステッド塩基及び/又はルイス塩基を用いることが可能であるが、反応に際して用いられる溶媒に対する溶解性の点からは、塩基性を有する有機化合物(例えば有機アミン)が好ましく用いられる。求核性の点を考慮すれば、上記有機アミンとしては、炭素数1~4の低級アルキル基を有するトリアルキルアミン(例えばトリエチルアミン)及び/又

はビシクロ環を有するアミン（特に、ビシクロ環を構成する橋頭原子（bridgehead atom）の少なくとも一つが窒素原子であるアミン）が好ましく用いられる。このようなビシクロ環を有するアミンとしては、例えば、ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデク-7-エン（DBU）を用いることが好ましい。

【0064】大きい反応速度が容易に得られる点からは、上記したDBU等の比較的強い塩基を用いることが好ましいが、副生成物を抑制する点からは、上記トリアルキルアミン等の比較的弱い塩基を用いることが好ましい。

【0065】本発明においては、上記塩基は、複素環化合物1当量に対して、1~5当量程度用いることが好ましい。

【0066】本発明のイミド化反応において、スクシニル基またはフタロイル基の閉環状態にある化合物の生成が（例えば薄層クロマトグラフィー（TLC）上のスポットとして）認められる場合があるが、このような場合には、例えば酸無水物-アルカリ（無水酢酸-トリエチルアミン、無水トリフルオロ酢酸-ピリジン等）の試薬を用いた閉環反応を必要に応じて行うことが好ましい。複素環化合物1当量に対して、上記酸無水物は、1~4当量用いることが好ましく、アルカリは1~4当量用いることが好ましい。

【0067】（溶媒）本発明のイミド化反応においては、必要に応じて溶媒が用いられる。この溶媒としては、本発明における反応温度で液体である限り、一般に有機反応で用いられているものを特に制限なく使用する

ことができる。より具体的には、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等の含ハロゲン炭化水素溶媒等が好ましく用いられる。

【0068】本発明のイミド化反応においては、該反応の進行が実質的に阻害されない範囲内であれば、前記溶媒の使用量は特に制限されないが、反応操作上の容易性及び反応速度のバランスの点からは、複素環化合物1mol（ミリモル）のスケールの場合で、溶媒を2~10ml（ミリリットル）程度（更には2~5ml程度）用いることが好ましい。

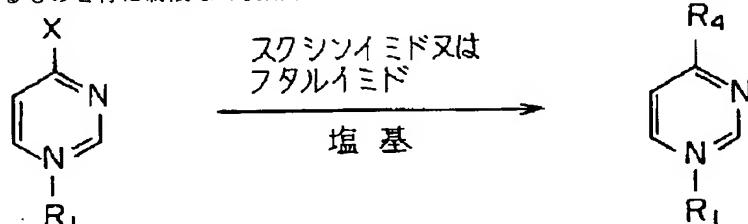
【0069】なお、ここに記載した量比は、あくまで複素環化合物と溶媒との好ましい量比の例を示すものであり、実際の反応のスケールを何等限定するものではない。

【0070】（反応温度）本発明のイミド化反応においては、脱離基たるテトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基が上記イミド化合物（求核試薬）に対して良好な脱離性を示すため、該反応は室温（25°C）付近で行うことが可能であるが、反応速度等を考慮して、必要に応じて加熱しつつ行ってもよい。加熱する場合には、反応温度は40°C以下（反応溶媒としてCH₂Cl₂（b.p. 40°C）を用いる場合）であることが好ましい。

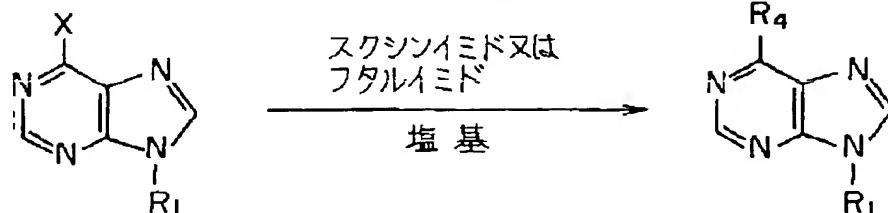
【0071】（イミド化反応の好ましい態様）上述したような本発明のイミド化反応の好ましい態様としては、例えば、下記式（化15）および（化16）に示す態様が挙げられる。

【0072】

【化15】



【0073】

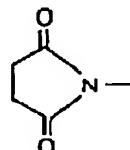
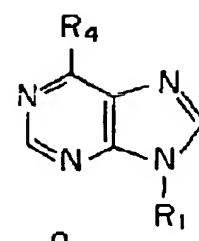


【0074】（上記式（化15）および（化16）中、XおよびR₁は（化5）または（化6）におけると同義。R₄はスクシンイミド基（化17）またはフタルイミド基（化18）を示す。）

【0075】

【化17】

【化16】



【0076】

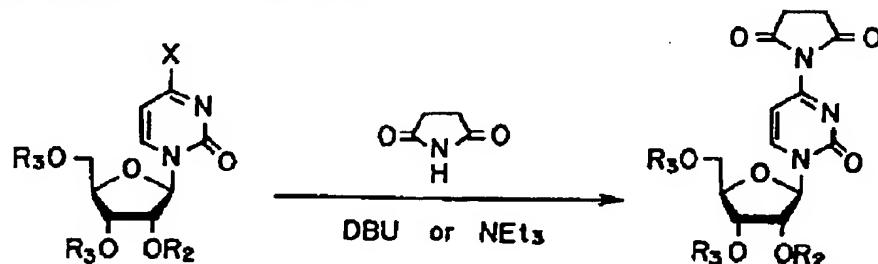
【化18】

本発明のイミド化反応の好ましい態様としては、例えば、下記式(化19)および(化20)に示す態様が挙げられる。

[0078]

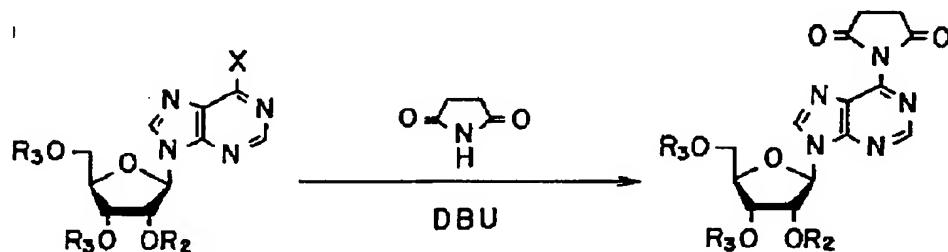
[化19]

[0077] 複素環化合物がスクレオシドである場合、



[0079]

[化20]



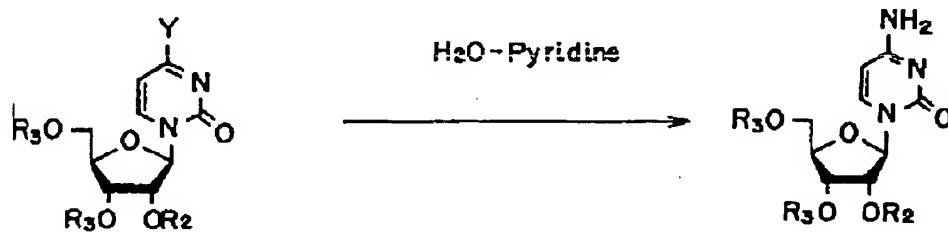
[0080] (上記式(化19)および(化20)中、X、R₁およびR₂は(化5)および(化7)におけると同義。)

(イミド化生成物) 本発明によれば、イミド化生成物たるN-スクシニルまたはN-フタロイル化合物が効率良く得られる。このようなイミド化生成物は、必要に応じて単離ないし精製した後、次の反応に用いることができる。原料たる複素環化合物がスクレオシド(例えばシチジン)である場合、その塩基部アミノ基に対するフタロイル基の安定性が低い場合がある。このような場合には、上記イミド化生成物を単離することなく、次の反応(例えばフタロイル基の除去反応)を行うことが好ましい。

[0081] 上記イミド化生成物のN-スクシニル基またはN-フタロイル基の除去は、常法(例えば、NaOH/水-エタノール-ピリジン、conc. NH₄OH-メタノール等の塩基性条件)により行うことが可能である。特に、N'-フタロイルシチジン誘導体においては、N'-位のアミノ基の保護基としてフタロイル基が不安定なために、下記式(化21)に示すように、水-ピリジン(量比1:1 v/v)を用いて除去することができる。

[0082]

[化21]



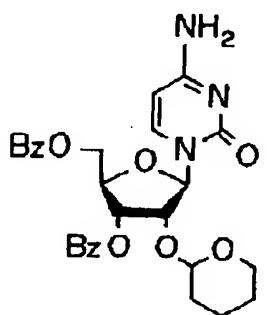
[0083] (上記式中、R₁およびR₂は(化5)および(化7)におけると同義。Yはスクシンイミド基またはフタルイミド基を示す。)

このようにして得たフリーのアミノ基を有する化合物(例えば、化21の生成物において、R₁=THP、R₂=Bz)(16)の該アミノ基を、下記式(化22)

50 に示すように、例えば塩化ベンゾイル-ピリジンを用いてベンゾイル化して-NH-Bz基とした(17)後、NaOH/水-エタノール-ピリジンを用いて糖部分水酸基のベンゾイル基(R₁)を選択的に除去することにより、オリゴリボヌクレオチド合成の重要な中間体である化合物(18)を効率良く合成することができる。

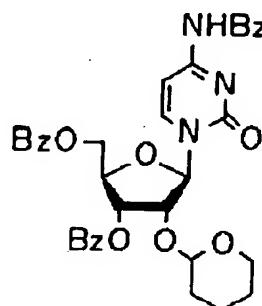
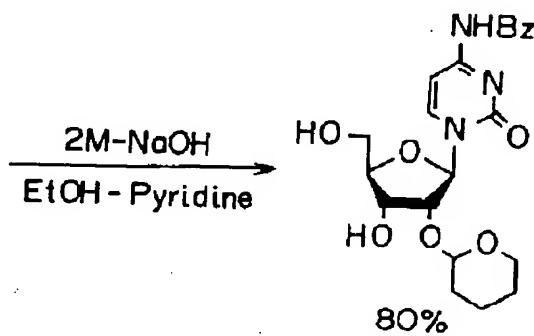
【0084】

17



【化22】

18

161718

【0085】以下、製造例、実施例および参考例を用い
て本発明を更に具体的に説明する。

【0086】

【実施例】

製造例1

(2',3',5'-トリ-O-アセチルウリジン(2)の合成)
uridine (1) (4.884g, 20mmol) をピリジン (20mL x 3) で共沸脱水した後、ピリジン (100mL) に溶かし、さらに無水酢酸 (11.28mL, 120mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をメタノール (30mL) に溶かし放置した。生成した結晶を濾別分取し、2',3',5'-Tri-O-acetyluridine (2) を 77% (5.694g, 15.37mmol) の収率で得た。

【0087】¹H-n.m.r. (CDCl₃,): δ 2.10, 2.13 and 2.14 (3s, 9H, COC H, x 3)、4.32-4.38 (m, 3H, H-4', 5' and 5")、5.31-5.37 (m, 2H, H-2' and 3')、5.80 (d, 1H, J_{5',6'} = 8.22Hz, H-5), 6.04 (d, 1H, J_{1',2'} = 4.95Hz, H-1'), 7.40 (d, 1H, H-6), 9.41 (br s, 1H, N⁺ - H).

製造例2

(4-テトラゾリル-1-(2',3',5'-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシリル)ピリミジン-2(1H)-オン(3-Ie)の合成¹)

合成法1)

製造例1で得た2',3',5'-Tri-O-acetyluridine (2) (0.741g, 2mmol) をピリジン (4mL x 3) で共沸脱水した後、ピリジン (5mL) に溶かし、さらに 1H-テトラゾール (0.282, 4mmol) および塩化 p-トルエンスルホニル (0.763, 2mmol) を加え室温で4日間攪拌した。水 (3mL) を加え反応を停止した後、塩化メチレン (50mL) で抽出し、さらに 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (25mL x 2) および水 (25mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-Tetrazolyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-Ie) を 70% (0.593g, 1.4mmol) の収率で得た。

【0088】合成法2)

製造例1で得た2',3',5'-Tri-O-acetyluridine (2) (0.185g, 0.5mmol) をピリジン (2mL x 3) で共沸脱水した後、ピリジン (1.25mL) に溶かし、さらに 1H-テトラゾール (0.070, 1mmol)、リン酸ジフェニル (0.150g,

0.6mmol) および塩化 p-トルエンスルホニル (0.381, 2 mmol) を加え室温で1日間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して 4-Tetrazolyl-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-Te) を 89% (0.189g, 0.445mmol) の収率で得た。

【0089】合成法3)

製造例1で得た 2', 3', 5'-Tri-O-acetyluridine (2) (0.371g, 1mmol) をピリジン (3mL x 3) で共沸脱水した後、ピリジン (2.5mL) に溶かし、さらに 1H-テトラゾール (0.140, 2mmol), リン酸ジフェニル (0.300g, 1.2mmol) および塩化 p-トルエンスルホニル (0.763, 4mmol) を加え 50°C で3時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して 4-Tetrazolyl-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-Te) を 88% (0.372g, 0.877mmol) の収率で得た。

【0090】¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ 2.10, 2.13 and 2.17 (3s, 9H, COC H, x 3), 4.38-4.53 (m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.29 (t, 1H, J_{1,2} = J_{1,3} = 5.39 Hz, H-3'), 5.47 (dd, 1H, J_{1,2} = 3.80Hz, H-2'), 6.13 (d, 1H, H-1'), 7.26 (d, 1H, J_{1,2} = 7.16Hz, H-5), 8.37 (d, 1H, H-6), 9.61 (brs, 1H, N=C H-N of tetrazolyl moiety). (* C.B.Reese and A.Ubasawa, Nucleic Acids Res. Symp. Ser., No.7, 5-21 (1980). を参照)

製造例3

(4-(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾル-1-イル)-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyluridine (2) (1.481g, 4mmol) をピリジン (6mL x 3) で共沸脱水した後、ピリジン (16mL) に溶かし、さらに 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (0.913g, 8mmol), リン酸ジフェニル (1.201g, 4.8mmol) および塩化 p-トルエンスルホニル (1.525g, 8mmol) を加え室温で 1.5 日間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して 4-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-NT) を 94% (1.754g, 3.76mmol) の収率で得た。

【0091】¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ 2.12, 2.16 and 2.17 (3s, 9H, COC H, x 3), 4.40-4.55 (m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.30 (t, 1H, J_{1,2} = J_{1,3} = 5.61 Hz, H-3'), 5.47 (dd, 1H, J_{1,2} = 3.84Hz, H-2'), 6.14 (d, 1H, H-1'), 7.17 (d, 1H, J_{1,2} = 7.29Hz, H-5), 8.37 (d, 1H, H-6), 9.34 (brs, 1H, N=C H-N of 3-nitro-1,2,4-triazolyl moiety). (* C.B.Reese and A.Ubasawa, Nucleic Acids Res. Symp. Ser., No.7, 5-21 (1980). を参照)

実施例1

(2', 3', 5'-トリ-O-アセチル- N' -スクシニルシチジン (4) の合成)

合成法1)

製造例2で得た 4-Tetrazolyl-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-Te) (0.211g, 0.5mmol) を塩化メチレン (1.25mL) に溶かし、スクシンイミド (0.074g, 0.75mmol) およびトリエチルアミン (0.35mL, 2.5mmol) を加え室温で 1.5 日間攪拌した。さらに無水酢酸 (0.093mL, 1mmol) およびトリエチルアミン (0.28mL, 2mmol) を加え 1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン (30mL) に溶かし、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL x 2) および水 (15mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 2', 3', 5'-Tri-O-acetyl- N' -succinylcytidine (4) を 88% (0.198g, 0.439mmol) の収率で得た。

【0092】合成法2)

製造例2で得た 4-Tetrazolyl-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-Te) (0.211g, 0.5mmol) を塩化メチレン (1.25mL) に溶かし、スクシンイミド (0.059g, 0.6mmol) および DBU (0.09mL, 0.6mmol) を加え室温で 5時間攪拌した。さらに無水酢酸 (0.093mL, 1mmol) およびトリエチルアミン (0.28mL, 2mmol) を加え 1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して 2', 3', 5'-Tri-O-acetyl- N' -succinylcytidine (4) を 80% (0.18g, 0.399mmol) の収率で得た。

【0093】合成法3)

製造例3で得た 4-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(2', 3', 5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one (3-NT) (0.233g, 0.5mmol) を塩化メチレン (1.25mL) に溶かし、スクシンイミド (0.074g, 0.75mmol) およびトリエチルアミン (0.35mL, 2.5mmol) を加え室温で 2 日間攪拌した。さらに無水酢酸 (0.09mL, 1mmol) およびトリエチルアミン (0.28mL, 2mmol) を加え 1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して 2', 3', 5'-Tri-O-acetyl- N' -succinylcytidine (4) を 79% (0.178g, 0.394mmol) の収率で得た。

【0094】¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ 2.09, 2.14 and 2.15 (3s, 6H, COC H, x 3), 2.90 (s, 4H, COCH₃), 4.36-4.47 (m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.36 (t, 1H, J_{1,2} = J_{1,3} = 5.44Hz, H-3'), 5.46 (dd, 1H, J_{1,2} = 3.73Hz, H-2'), 6.14 (d, 1H, H-1'), 6.54 (d, 1H, J_{1,2} = 7.22Hz, H-5), 8.14 (d, 1H, H-6).

元素分析 (C, H, N, O, 0.5H, O)

Calcd.: C, 49.57; H, 4.82; N, 9.13.

Found : C, 49.61; H, 4.82; N, 9.13.

実施例2

(2',3',5'-トリ-O-アセチルシチジン(8)の合成)
合成法1)

製造例2で得た4-Tetrazolyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one(3-Te)(0.211g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、フタルイミド(0.110g, 0.75mmol)およびトリエチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)を加え室温で10時間攪拌した。さらに1:1水-ビリジン(2mL)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン(30mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL×2)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2',3',5'-Tri-O-acetylcytidine(8)を94%(0.174g, 0.471mmol)の収率で得た。

【0095】合成法2)

製造例2で得た4-Tetrazolyl-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one(3-Te)(0.211g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、フタルイミド(0.110g, 0.75mmol)およびDBU(0.11mL, 0.75mmol)を加え室温で15分間攪拌した。さらに1:1水-ビリジン溶液(2mL)を加え1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して2',3',5'-Tri-O-acetylcytidine(8)を74%(0.137g, 0.37mmol)の収率で得た。

【0096】合成法3)

製造例3で得た4-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-pyrimidin-2(1H)-one(3-NT)(0.233g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、フタルイミド(0.110g, 0.75mmol)およびトリエチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)を加え室温で10時間攪拌した。さらに1:1水-ビリジン溶液(2mL)を加え1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して2',3',5'-Tri-O-acetylcytidine(8)を96%(0.177g, 0.479mmol)の収率で得た。

【0097】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 2.10(s, 6H, COCH₃, ×2), 2.13(s, 3H, COCH₃), 4.32-4.38(m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.36(t, 1H, J_{1,2} = J_{1,3} = 5.56Hz, H-3'), 5.42(dd, 1H, J_{1,2} = 4.33Hz, H-2'), 5.99(d, 1H, H-1'), 6.02(d, 1H, J_{5,6} = 7.64Hz, H-5), 7.50(d, 1H, H-6).

元素分析(C₁₁H₁₄N₂O₆: 0.1H₂O)

Calcd.: C, 48.54; H, 5.21; N, 11.32.

Found: C, 48.46; H, 4.99; N, 11.38.

実施例3

(N⁴-アセチル-2',3',5'-トリ-O-アセチルシチジンの合成) 製造例3で得た4-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-one(3-NT)(0.233g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、フタルイミド(0.110g, 0.75mmol)およびトリエチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)を加え室温で10時間攪拌した。さらに1:1水-ビリジン溶液(2mL)を加え1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理し、有機層を減圧下濃縮した。残留物をビリジン(2mL×3)で共沸脱水した後、ビリジン(4mL)に溶かし、さらに無水酢酸(2mL, 21.5mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN⁴-Acetyl-2',3',5'-tri-O-acetylcytidineを95%(0.196g, 0.476mmol)の収率で得た。

【0098】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 2.10, 2.12, 2.16 and 2.27(4s, 12H, COCH₃, ×4), 4.39-4.44(m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.32(t, 1H, J_{1,2} = J_{1,3} = 5.48Hz, H-3'), 5.42(dd, 1H, J_{1,2} = 4.14Hz, H-2'), 6.11(d, 1H, H-1'), 7.47(d, 1H, J_{5,6} = 7.62Hz, H-5), 7.91(d, 1H, H-6), 9.18(brs, 1H, N¹-H).

製造例4

(3',5'-ジ-O-ベンゾイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)ウリジン(ジアステレオアイソマー混合物)(10)の合成') 3',5'-Di-O-benzoyluridine(9)(2.715g, 6mmol)を1,4-ジオキサン(24mL)に溶かしp-トルエンスルホン酸一水和物(0.228g, 1.2mmol)およびジヒドロピラン(4.1mL, 45mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液に5%炭酸ナトリウム水溶液を加え中和して反応を停止した後、塩化メチレン(100mL)を加え、水(50mL×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物にメタノール(15ml)を加え加熱溶解し、放置した。生成した結晶を濾別分取して3',5'-Di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)uridine(ジアステレオアイソマー混合物)(10)を93%(3.004g, 5.60mmol)の収率で得た。

【0099】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 1.40-1.75(m, 6H, COCH₃, C×3), 3.35-3.50 and 3.56-3.70(2m, 2H, OCH₂C), 4.50-4.93(m, 4H, H-4', 5', 5" and OCH₂O), 5.50-5.63(m, 2H, H-2' and 3'), 6.11 and 6.13(2d, 1H, J_{1,2} = 3.84 and 5.88Hz, H-1'), 7.34-7.65 and 8.03-8.12(2m, 12H, H-5, 6 and Ph-H), 8.76 and 8.80(2brs, 1H, N¹-H). (* K. Kamaike, Y. Hasegawa and Y. Ishido, Nucleosides & Nucleotides, 7, 37-43 (1988) を参照)

製造例5

(4-テトラゾリル-1-[3',5'-ジ-O-ベンゾイル-2'-O-

(テトラヒドロビラン-2-イル)- β -D-リボフラノシリ]ピリミジン-2(1H)-オン(ジアステレオアイソマー混合物)(11-Te)の合成) 製造例4で得た3',5'-Di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)uridine(ジアステレオアイソマー混合物)(10)(3.004g, 5.60mmol)をピリジン(8mLx3)で共沸脱水した後、ピリジン(14mL)に溶かし、さらに1H-テトラゾール(0.785g, 11.2mmol)、リン酸ジフェニル(1.681g, 6.72mmol)および塩化p-トルエンスルホニル(0.785, 11.2mmol)を加え室温で8時間攪拌した。反応溶液に水(5mL)を加え反応を停止した後、塩化メチレン(100mL)を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mLx2)および水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-Tetrazolyl-1-[3',5'-di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)- β -D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1H)-one(ジアステレオアイソマー混合物)(11-Te)を84%(2.762g, 4.69mmol)の収率で得た。

[0100]¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 1.40-1.80 (m, 6H, CCH₂, Cx3), 3.26-3.33, 3.45-3.60 and 3.76-3.83(3m, 2H, OC₂H, C), 4.66-4.95 and 5.10-5.14 (2m, 5H, H-2', 4', 5', 5" and OC₂H(O)C), 5.38(dd, 1H, J=5.44 and 8.02Hz, H-3'), 5.57 (t, J_{1,2,3,4}=J_{1,2,3,5}=5.91Hz, H-3'), 6.10 and 6.28 (2d, 1H, J_{1,2,3,4}=1.44 and 3.63Hz, H-1'), 6.95 and 7.00 (2d, 1H, J_{1,2,3,4}=7.23Hz, H-5), 7.45-7.68 and 8.04-8.08 (2m, 10H, Ph-H), 8.31 and 8.53 (2d, 1H, H-6), 9.60 (s, 1H, N=C₂H-N of tetrazolyl moiety).

元素分析(C, H, N, O, 0.2H, 0)

Calcd.: C, 58.82; H, 4.80; N, 14.19.

Found: C, 58.84; H, 4.62; N, 14.28.

実施例4

(3',5'-ジ- O -ベンゾイル-N'-スクシニル-2'- O -(テトラヒドロビラン-2-イル)シチジン(ジアステレオアイソマー混合物)(12)の合成)

合成法1)

製造例4で得た4-Tetrazolyl-1-[3',5'-di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)- β -D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1H)-one(ジアステレオアイソマー混合物)(10)を(0.294g, 0.5mmol)を塩化メチレン(2.5mL)に溶かし、スクシニルイミド(0.099g, 1mmol)およびトリエチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)を加え室温で3日間攪拌した。さらに無水酢酸(0.093mL, 1mmol)およびトリエチルアミン(0.28mL, 2mmol)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン(30mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mLx2)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して3',5'-Di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(

マトグラフィーで精製して3',5'-Di- O -benzoyl-N'-succinyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(ジアステレオアイソマー混合物)(12)を81%(0.251g, 0.406mmol)の収率で得た。

[0101] 合成法2)

製造例4で得た4-Tetrazolyl-1-[3',5'-di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)- β -D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1H)-one(ジアステレオアイソマー混合物)(10)(0.294g, 0.5mmol)を塩化メチレン(2.5mL)に溶かし、スクシニルイミド(0.074g, 0.75mmol)およびD BU(0.09mL, 0.6mmol)を加え室温で2時間攪拌した。さらに無水酢酸(0.093mL, 1mmol)およびトリエチルアミン(0.28mL, 2mmol)を加え1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して3',5'-Di- O -benzoyl-N'-succinyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(ジアステレオアイソマー混合物)(12)を79%(0.243g, 0.393mmol)の収率で得た。

[0102]¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 1.40-1.80 (m, 6H, CCH₂, Cx3), 2.87 (s, 4H, (C₂H₂CO)₂N), 3.20-3.30, 3.43-3.56 and 3.68-3.78 (3m, 2H, OC₂H, C), 4.66-4.95 and 5.10-5.14 (2m, 5H, H-2', 4', 5', 5" and OC₂H(O)C), 5.43 (dd, 1H, J=5.73 and 8.40Hz, H-3'), 5.58 (t, J_{1,2,3,4}=J_{1,2,3,5}=6.05Hz, H-3'), 6.05 (s, H-1'), 6.23 (d, J_{1,2,3,4}=3.63Hz, H-1'), 6.29 and 6.32 (2d, 1H, J_{1,2,3,4}=7.17Hz, H-5), 7.42-7.62 and 8.01-8.04 (2m, 10H, Ph-H), 8.10 and 8.34 (2d, 1H, H-6).

元素分析(C, H, N, O, 0.7H, 0)

Calcd.: C, 60.99; H, 5.18; N, 6.67.

Found: C, 61.02; H, 5.31; N, 6.65.

実施例5

(3',5'-ジ- O -ベンゾイル-2'- O -(テトラヒドロビラン-2-イル)シチジン(ジアステレオアイソマー混合物)(16)の合成)

合成法1)

製造例5で得た4-Tetrazolyl-1-[3',5'-di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)- β -D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1H)-one(ジアステレオアイソマー混合物)(11-Te)(0.294g, 0.5mmol)を塩化メチレン(2.5mL)に溶かし、フタルイミド(0.110g, 0.75mmol)およびトリエチルアミン(0.35mL, 2.5mmol)を加え室温で1日間攪拌した。さらに1:1水-ピリジン溶液(2mL)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン(30mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mLx2)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して3',5'-Di- O -benzoyl-2'- O -(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(

ジアステレオアイソマー混合物) (16) を 96 % (0.256 g, 0.478mmol) の収率で得た。

【0103】合成法2)

製造例5で得た4-Tetrazolyl-1-[3',5'-di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1H)-one (ジアステレオアイソマー混合物) (11-Te) (0.294g, 0.5mmol) を塩化メチレン (2.5 mL) に溶かし、フタルイミド (0.110g, 0.75mmol) および DBU (0.09mL, 0.6mmol) を加え室温で 30分間攪拌した。さらに 1 : 1 水-ビリジン溶液 (2mL) を加え 1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して 3',5'-Di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine (ジアステレオアイソマー混合物) (16) を 83 % (0.256g, 0.415mmol) の収率で得た。

【0104】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 1.36-1.75 (m, 6 H, CCH₂, C x 3), 3.28-3.45 and 3.55-3.70 (2m, 2H, OCH₂, C), 4.56-4.81 and 4.99-5.03 (2m, 5H, H-2', 4', 5', 5") and OCH₂(O)C, 5.46 (dd, 1H, J= 5.73 and 7.1 6Hz, H-3'), 5.62 (t, J_{1,2,3'} = J_{3,4,5'} = 5.39Hz, H-3'), 5.72 and 5.82 (2d, 1H, J_{5,6} = 7.47Hz, H-5), 6.09 and 6.11 (2d, J_{1,2,3'} = 4.95 and 3.00Hz, H-1'), 7.40-7.64 and 8.02-8.10 (2m, 11H, H-6 and Ph-H). 元素分析 (C, H, N, O: 0.2H, O) Calcd.: C, 62.37; H, 5.50; N, 7.79. Found: C, 62.37; H, 5.25; N, 7.91.

参考例1

(N⁴-ベンゾイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)シチジン (18) の合成) 実施例5で得た3',5'-Di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine (ジアステレオアイソマー混合物) (16) (0.319g, 0.596 mmol) ピリジン (2mL x 3) で共沸脱水した後、ピリジン (3mL) に溶かし、塩化ベンゾイル (0.1mL, 0.9mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。水 (1mL) を加え反応を停止した後、塩化メチレン (30mL) を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL x 2) および水 (15mL) で洗浄した。有機層を減圧下濃縮した後、残留物を 1 : 2 ビリジン-エタノール溶液 (6mL) に溶かし、0 ℃ に冷却下 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.9mL) を加え 15 分間攪拌した。反応溶液に 1M 塩酸を加えて中和した後、塩化メチレン (30mL) を加え、水 (15mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL) および水 (15mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N⁴-Benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine (18) を 82 % (極性が小さい方のジアステレオアイソマー: 0.068g, 0.158mmol; 極性が大きい方のジアステレオアイソマー: 0.142g, 0.329mmol) の収率で得た。

【0105】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ (極性が小さい方

のジアステレオアイソマー) 1.40-1.60 and 1.73-1.86 (2m, 6H, CC₂H, C x 3), 3.42-3.50 (m, 2H, OCH₂, C), 3.70-3.86 and 3.88-3.96 (2m, 2H, H-5' and 5"), 4.01-4.04 (m, 1H, H-4'), 4.11 (dd, 1H, J=4.62 and 7.41Hz, H-3'), 4.31 (m, 1H, H-2'), 4.78-4.90 (m, 1H, OCH₂(O)C), 5.77 (s, 1H, H-1'), 7.40-7.54 and 7.87-7.90 (2m, 6H, H-5 and Ph-H), 8.45 (d, 1H, J_{5,6} = 7.62Hz, H-6); ¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ (極性が大きい方のジアステレオアイソマー) 1.42-1.86 (m, 6H, CCH₂, C x 3), 3.32-3.44 (m, 2H, OCH₂, C), 3.75 and 3.92 (2dd, 2H, J_{4,5,5'} = J_{4,5,5'} = 2.20Hz, J_{5,5,5'} = 12.53Hz, H-5' and 5"), 4.08-4.10 (m, 1H, H-4'), 4.34 (t, 1H, J_{5,5,5'} = J_{5,5,5'} = 5.43Hz, H-3'), 4.55 (dd, 1H, J_{5,5,5'} = 3.95 Hz, H-2'), 4.78-4.80 (m, 1H, OCH₂(O)C), 5.88 (d, 1H, H-1'), 7.44-7.59 and 7.91-7.94 (2m, 6H, H-5 and Ph-H), 8.17 (d, 1H, J_{5,6} = 7.47Hz, H-6). (* T.Neilson and E.S.Werstiuk, Can. J. Chem., 49, 493 - 499 (1971). を参照)

実施例6

([4-¹⁵N]-3',5'-Di-O-ベンゾイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)シチジン (ジアステレオアイソマー混合物) (21) の合成) 製造例5で得た4-Tetrazolyl-1-[3',5'-di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]pyrimidin-2(1H)-one (11-Te; ジアステレオアイソマー混合物) (1.177g, 2mmol) を塩化メチレン (10mL) に溶かし、[¹⁵N]フタルイミド (0.444g, 3mmol) およびトリエチルアミン (1.4mL, 10mmol) 加え室温で 1日間攪拌した。さらに 1 : 1 水-ビリジン溶液 (8mL) を加え 1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン (50mL) に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (25mL x 2) および水 (25mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-¹⁵N]-3',5'-Di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine (ジアステレオアイソマー混合物) (21) を 96 % (1.028g, 1.92mmol) の収率で得た。

【0106】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 1.26-1.74 (m, 6 H, CCH₂, C x 3), 3.27-3.43 and 3.56-3.70 (2m, 2H, OCH₂, C), 4.56-4.78 and 4.98-5.02 (2m, 5H, H-2', 4', 5', 5") and OCH₂(O)C, 5.46 (dd, 1H, J= 5.36 and 7.1 6Hz, H-3'), 5.63 (t, J_{1,2,3'} = J_{3,4,5'} = 5.36Hz, H-3'), 5.76 and 5.87 (2d, 1H, J_{5,6} = 7.41Hz, H-5), 6.07 and 6.11 (2d, J_{1,2,3'} = 4.89 and 2.82Hz, H-1'), 7.39-7.63 and 8.02-8.10 (2m, 11H, H-6 and Ph-H).

参考例2

([4-¹⁵N]-N⁴-ベンゾイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)シチジン (23) の合成) 実施例6で得た[4-

-¹⁵N]-3',5'-Di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(ジアステレオアイソマー混合物)(21)(1.028g, 1.92mmol)をピリジン(3mL x 3)で共沸脱水した後、ピリジン(9.6mL)に溶かし、塩化ベンゾイル(0.333mL, 2.88mmol)を加え室温で30分間攪拌した。水(2mL)を加え反応を停止した後、塩化メチレン(40mL)で抽出し、さらに5%炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL x 2)および水(20mL)で洗浄した。有機層を減圧下濃縮した後、残留物を1:2ピリジン-エタノール溶液(9.6mL)に溶かし、0℃に冷却下2M水酸化ナトリウム水溶液(2.88mL)を加え15分間攪拌した。反応溶液に1M塩酸を加えて中和した後、塩化メチレン(30mL)を加え、水(15mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-¹⁵N]-N'-Benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(23)を80.5%(極性が小さい方のジアステレオアイソマー:0.204g, 0.472mmol; 極性が大きい方のジアステレオアイソマー:0.464g, 1.073mmol)の収率を得た。

【0107】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ(極性が小さい方のジアステレオアイソマー) 1.45-1.60 and 1.80-1.90(2m, 6H, CCH₂, C x 3), 3.46-3.55(m, 2H, OCH₂C), 3.80 and 4.00(2dd, 2H, J_{4',5'}=J_{4',5'}=1.92Hz, J_{5',5'}=12.73Hz, H-5' and 5"), 4.08-4.11(m, 1H, H-4'), 4.19(dd, 1H, J_{2',3'}=4.90Hz, J_{2',3'}=6.60Hz, H-3'), 4.43(dd, 1H, J_{1',2'}=2.71Hz, H-2'), 4.78-4.90(m, 1H, OCH₂(O)C), 5.77(d, 1H, H-1'), 7.45-7.59 and 7.92-7.95(2m, 6H, H-5 and Ph-H), 8.40(d, 1H, J_{1',2'}=7.62Hz, H-6); 低分解能FABマススペクトル, m/z 433.2(M+H)⁺.

¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ(極性が大きい方のジアステレオアイソマー) 1.45-1.86(m, 6H, CCH₂, C x 3), 3.8-3.48(m, 2H, OC₂H₂C), 3.77 and 3.95(2dd, 2H, J_{4',5'}=J_{4',5'}=2.23Hz, J_{5',5'}=12.42Hz, H-5' and 5"), 4.12-4.14(m, 1H, H-4'), 4.41(t, 1H, J_{2',3'}=J_{2',3'}=5.22Hz, H-3'), 4.67(dd, 1H, J_{1',2'}=4.32Hz, H-2'), 4.74-4.77(m, 1H, OCH₂(O)C), 5.82(d, 1H, H-1'), 7.46-7.61 and 7.94-7.97(2m, 6H, H-5 and Ph-H), 8.08(d, 1H, J_{1',2'}=7.41Hz, H-6).

低分解能FABマススペクトル, m/z 433.4(M+H)⁺.

参考例3

([4-¹⁵N]シチジンの合成)参考例2で得た[4-¹⁵N]-N'-Benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)cytidine(23)(0.254g, 0.473mmol)を濃アンモニア水(5mL)-ピリジン(5mL)溶液に溶かし室温で1日間攪拌した。反

応溶液を減圧下濃縮し、残留物をpH2塩酸(4mL)に溶かし室温で6時間攪拌した。さらにトリエチルアミンを少量加え反応溶液を中和した後、減圧下濃縮し、残留物を水(10mL)に溶かし、エーテル(10mL x 3)で洗浄した。水層を減圧下濃縮し、残留物を1:5水-メタノール溶液(1mL)に加熱溶解し、放置した。生成した結晶を濾別分取し[4-¹⁵N]cytidineを30%(0.035g, 0.143mmol)の収率を得た。

【0108】mp 210-212℃(1:5H₂O-CH₂OH).

¹H-n.m.r.(DMSO-d₆): δ 3.51-3.56 and 3.62-3.67(2m, 2H, H-5' and 5"), 3.80-3.82(m, 1H, H-4'), 3.90-3.95(m, 2H, H-2' and 3'), 4.94(d, 1H, J=5.06Hz, 3'-O₂H), 5.01(t, 1H, J=5.21Hz, 5'-OH), 5.24(d, 1H, J=5.11Hz, 2'-OH), 5.70(d, 1H, J_{1',2'}=7.42Hz, H-5), 5.76(d, 1H, J_{1',2'}=3.76Hz, H-1'), 7.11(brdd, 2H, J=28.17Hz, J_{1',2'}=89.60Hz, ¹⁵N⁴-H²), 7.83(d, 1H, H-6).
¹⁵N-n.m.r.(DMSO-d₆): δ 92.32(N⁴).

20 低分解能FABマススペクトル, m/z 245.1(M+H)⁺.

製造例6

(2',3',5'-トリ-O-アセチルinosine(25)の合成)inosine(5.365g, 20mmol)(24)をピリジン(20mL x 3)で共沸脱水した後、ピリジン(100mL)に溶かし、さらに無水酢酸(34mL, 360mmol)を加え室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留結晶にn-ヘキサン(50mL)を加え洗浄し、濾別分取して2',3',5'-Tri-O-acetylinosine(25)を99%(7.808g, 19.8mmol)の収率を得た。

【0109】¹H-n.m.r.(CDCl₃): δ 2.10, 2.15 and 2.16(3s, 9H, COC₂H₅, x 3), 4.35-4.50(m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.61(t, 1H, H-3'), 5.88(t, 1H, H-2'), 6.16(d, 1H, J_{1',2'}=5.22Hz, H-1'), 8.01(s, 1H, H-2), 8.24(m, 1H, H-8).

製造例7

(6-(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-9-(2',3',5'-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシリル)-9H-プリン(26-NT)の合成¹⁾

合成法1)

2',3',5'-Tri-O-acetylinosine(25)(1.972g, 5mmol)をピリジン(10mL x 3)で共沸脱水した後、ピリジン(25mL)に溶かし、さらに3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(1.369, 12mmol), リン酸ジフェニル(1.501g, 6mmol)および塩化p-トルエンスルホニル(1.907g, 12mmol)を加え室温で7日間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-9H-purine(26-NT)を84%(2.60g, 4.20mmol)の収率を得た。

【0110】合成法2)

$2',3',5'$ -Tri- β -acetylinosine(25) (0.789g, 2mmol)をピリジン(4mL x 3)で共沸脱水した後、ピリジン(10mL)に溶かし、さらにメシチレンスルホニル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾリド(0.888, 3mmol)およびリン酸ジフェニル(0.600g, 2.4mmol)を加え室温で5日間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2',3',5'-tri- β -acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine(26-NT)を68%(0.665g, 1.356mmol)の収率で得た。

【0111】 1 H-n.m.r.(CDCl₃): δ 2.11, 2.16 and 2.19 (3s, 9H, COC H, x 3), 4.40-4.55 (m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.66 (t, 1H, H-3'), 5.97 (t, 1H, H-2'), 6.32 (d, 1H, J_{1,2} = 5.01Hz, H-1'), 8.48 (s, 1H, H-2), 9.02 (s, 1H, H-8), 9.81 (s, 1H, N=C H-N of 3'-nitro-1,2,4-triazolyl moiety). (* R.W. Adamak and E.Biata, Nucleic Acids Res., 13, 2989-3003 (1985). を参照)

実施例7

(2',3',5'-トリ-O-アセチル-N⁶-スクシニルアデノシン(28)の合成)

合成法1)

6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine(26-NT)(0.245g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、スクシンイミド(0.099g, 1mmol)およびDBU(0.225mL, 1.5mmol)を加え室温で2日間攪拌した。さらに無水酢酸(0.14mL, 1.5mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL, 1.5mmol)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン(30mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL x 2)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2',3',5'-Tri-O-acetyl-N⁶-phthaloyladenosine(30)を74%(0.194g, 0.371mmol)の収率で得た。

【0112】合成法2)

6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine(26-NT)(0.245g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、スクシンイミド(0.099g, 1mmol)およびDBU(0.225mL, 1.5mmol)を加え還流下1日間攪拌した。さらに無水酢酸(0.14mL, 1.5mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL, 1.5mmol)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理し、精製して2',3',5'-Tri-O-acetyl-N⁶-succinyladenosine(28)を55%(0.131g, 0.275mmol)の収率で得た。

【0113】 1 H-n.m.r.(CDCl₃): δ 2.10, 2.13 and 2.17 (3s, 9H, COC H, x 3), 3.05 (s, 4H, (CH₂CO)₂)

, N), 4.40-4.50 (m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.65 (dd, 1H, J_{1,2} = 4.08Hz, H-3'), 5.99 (t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 5.60Hz, H-2'), 6.30 (d, 1H, H-1'), 8.34 (s, 1H, H-2), 9.05 (s, 1H, H-8).

元素分析(C, 49.59; H, 4.58; N, 14.46).

Calcd.: C, 49.59; H, 4.58; N, 14.46.

Found: C, 49.30; H, 4.34; N, 14.90.

実施例8

(2',3',5'-トリ-O-アセチル-N⁶-フタロイルアデノシン(30)の合成)

合成法1)

6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine(0.245g, 0.5mmol)(26-NT)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、フタルイミド(0.147g, 1mmol)およびDBU(0.225mL, 1.5mmol)を加え室温で1日間攪拌した。さらに無水酢酸(0.14mL, 1.5mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL, 1.5mmol)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン(30mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL x 2)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2',3',5'-Tri-O-acetyl-N⁶-phthaloyladenosine(30)を74%(0.194g, 0.371mmol)の収率で得た。

【0114】合成法2)

6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purine(0.245g, 0.5mmol)を塩化メチレン(1.25mL)に溶かし、フタルイミド(0.147g, 1mmol)およびDBU(0.225mL, 1.5mmol)を加え還流下8時間攪拌した。さらに室温下無水酢酸(0.14mL, 1.5mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL, 1.5mmol)を加え1時間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して2',3',5'-Tri-O-acetyl-N⁶-phthaloyladenosine(30)を74%(0.193g, 0.369mmol)の収率で得た。

1 H-n.m.r.(CDCl₃): δ 2.10, 2.13 and 2.17 (3s, 9H, COC H, x 3), 4.40-4.55 (m, 3H, H-4', 5' and 5"), 5.68 (dd, 1H, J_{1,2} = 4.11Hz, H-3'), 6.02 (t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} = 5.60Hz, H-2'), 6.32 (d, 1H, H-1'), 7.83-7.85 and 8.03-8.05 (2m, 4H, Ph-H), 8.33 (s, 1H, H-2), 9.08 (s, 1H, H-8).

元素分析(C, 53.24; H, 4.28; N, 12.93).

Calcd.: C, 53.42; H, 4.01; N, 12.65.

製造例8

(3',5'-ジ-O-ベンゾイルイノシン(33)の合成)

inosine(24)(5.365g, 20mmol)をピリジン(20mL x 3)で共沸脱水した後、ピリジン(100mL)に溶かし、さ

らに塩化ベンゾイル (8.1mL, 70mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を塩化メチレン (200mL) に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (100mL x 2) および水 (100mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物を 1 : 4 酢酸-ビリジン溶液 (100mL) に溶かし 80%ヒドラジン一水和物 (2.44mL, 40mmol) を加え室温で 2 日間攪拌した。アセトン (50mL) を加え室温で 1 時間攪拌し反応を停止した後、反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでジベンゾアートを単離した。ジベンゾアートをメタノール (30mL) に溶かし放置した後、生成した結晶を濾別分取して $3',5'-\text{Di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoylino sine}$ (33) を 78% (7.776g, 15.57mmol) の収率で得た。

[0115] $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.55-4.74 (m, 3 H, H-4', 5' and 5"), 5.09 (t, 1H, $J_{1,2,3,4} = 5.60\text{Hz}$, H-2'), 5.67 (dd, 1H, $J_{1,2,3,4} = 3.87\text{Hz}$, H-3'), 6.02 (d, 1H, H-1'), 7.34-7.58 (m, 7H, H-2 and Ph-H), 7.77 (s, 1H, H-8), 7.95 and 8.07 (2d, 4 H, $J = 7.11\text{Hz}$, Ph-H). (* J. J. Fox, I. Wempen, A. Hamption, and I. L. Doerr, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1669 - 1675 (1975). ; Y. Ishido, N. Nakazaki, and N. Sakairi, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2088 - 2098 (1979). を参照)

製造例 9

($3',5'-\text{ジ}-\underline{\text{O}}-\text{ベンゾイル}-2'-\text{O}-(\text{テトラヒドロビラン}-2-\text{イル})\text{イノシン}$ (ジアステレオアイソマー混合物) (34) の合成) 製造例 8 で得た $3',5'-\text{Di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoylino sine}$ (33) (5.241g, 11mmol) を 1,4-ジオキサン (44mL) に溶かし p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.092g, 11mmol) およびジヒドロビラン (9.93mL, 110 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和して反応を停止した後、塩化メチレン (200mL) で抽出し、さらに水 (100mL x 2) で洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して $3',5'-\text{Di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoyl}-2'-\underline{\text{O}}-(\text{tetrahydropyran}-2-\text{yl})\text{inosine}$ (ジアステレオアイソマー混合物) (34) を 88% (5.146g, 9.18 mmol) の収率で得た。

[0116] $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.29-1.70 (m, 6 H, CCH₂, C x 3), 3.36-3.41 and 3.67-3.75 (2m, 2H, OC₂, C), 4.62-4.83 (m, 4H, H-4', 5', 5" and OCH₂(O)C), 5.27-5.33 (m, 1H, H-2'), 5.81 and 5.85 (2dd, 1 H, $J_{1,2,3,4} = 5.50\text{Hz}$, $J_{1,2,3,4} = 3.70\text{Hz}$, H-3'), 6.20 (d, 1H, $J_{1,2,3,4} = 6.03\text{Hz}$, H-1'), 7.27-7.65 (m, 12H, Ph-H), 7.97-8.16 (m, 6H, H-2, H-8 and Ph-H), 13.07 (brs, 1H, N-H).

元素分析 (C, H, N, O, 1.2H, O)

Calcd.: C, 59.83; H, 5.26; N, 9.62.

Found: C, 59.60; H, 4.92; N, 9.46.

製造例 10

- ($6-(3-\text{ニトロ}-1,2,4-\text{トリアゾール}-1-\text{イル})-9-[3',5'-\text{di}-\underline{\text{O}}-\text{ベンゾイル}-2'-\text{O}-(\text{テトラヒドロビラン}-2-\text{イル})-\beta-\text{D}-\text{リボフラノシリル}]$ -9H-プリン (ジアステレオアイソマー混合物) (35-NT) の合成) 製造例 9 で得た $3',5'-\text{Di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoyl}-2'-\underline{\text{O}}-(\text{tetrahydropyran}-2-\text{yl})\text{inosine}$ (ジアステレオアイソマー混合物) (34) (2.803g, 5mmol) をビリジン (8mL x 3) で共沸脱水した後、ビリジン (25mL) に溶かし、さらに $3-\text{ニトロ}-1,2,4-\text{トリアゾール}$ (1.141g, 10mmol), リン酸ジフェニル (1.501g, 6mmol) および塩化 p-トルエンスルホニル (1.907 g, 10mmol) を加え室温で 7 日間攪拌した。反応溶液を上述の方法と同様にして抽出処理した後、精製して $6-(3-\text{Nitro}-1,2,4-\text{triazol}-1-\text{yl})-9-[3',5'-\text{di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoyl}-2'-\underline{\text{O}}-(\text{tetrahydropyran}-2-\text{yl})-\beta-\text{D}-\text{ribofuranosyl}]$ -9H-purine (ジアステレオアイソマー混合物) (35-NT) を 79% (2.425g, 3.69mmol) の収率で得た。
- [0117] $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.30-1.70 (m, 6 H, CCH₂, C x 3), 3.14-3.22, 3.30-3.45 and 3.67-3.76 (3m, 2H, OCH₂, C), 4.61-4.90 (m, 4H, H-4', 5', 5" and OCH₂(O)C), 5.41 and 5.48 (2t, 1H, $J_{1,2,3,4} = J_{1,2,3,4} = 5.70$ and 5.50Hz, H-2'), 5.87 and 5.92 (2d, 1H, $J_{1,2,3,4} = 5.50\text{Hz}$, $J_{1,2,3,4} = 4.30\text{Hz}$, H-3'), 6.35 and 6.36 (2d, 1H, $J_{1,2,3,4} = 5.70$ and 5.50Hz, H-1'), 7.44-7.68 (m, 6H, Ph-H), 8.06-8.18 (m, 4H, Ph-H), 8.42 and 8.46 (2s, 1H, H-2), 8.77 and 8.80 (2s, 1 H, H-8), 9.78 (s, 1H, N=C H-N of 3-nitro-1,2,4-triazolyl moiety).
- 元素分析 (C, H, N, O, 0.3H, O)
- Calcd.: C, 56.24; H, 4.35; N, 16.93.
- Found: C, 56.25; H, 4.17; N, 16.95.
- 実施例 9
- ($3',5'-\text{Di}-\underline{\text{O}}-\text{ベンゾイル}-\text{N}^{\prime \prime}-\text{スクシニル}-2'-\underline{\text{O}}-(\text{テトラヒドロビラン}-2-\text{イル})\text{アデノシン}$ (ジアステレオアイソマー混合物) (36) の合成) 製造例 10 で得た $6-(3-\text{Nitro}-1,2,4-\text{triazol}-1-\text{yl})-9-[3',5'-\text{di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoyl}-2'-\underline{\text{O}}-(\text{tetrahydropyran}-2-\text{yl})-\beta-\text{D}-\text{ribofuranosyl}]$ -9H-purine (diastereoisomer mixture) (35-NT) (0.328g, 0.5mmol) を塩化メチレン (1.25mL) に溶かし、スクシンイミド (0.099g, 1mmol) および DBU (0.225mL, 1.5mmol) を加え室温で 1 日間攪拌した。さらに無水酢酸 (0.19mL, 2mmol) およびトリエチルアミン (0.28mL, 2mmol) を加え 1 時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン (30mL) に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL x 2) および水 (15mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して $3',5'-\text{Di}-\underline{\text{O}}-\text{benzoyl}-\text{N}^{\prime \prime}-\text{succinyl}-2'-\underline{\text{O}}-(\text{tetrahydropyran}-2-\text{yl})-\text{adenosine}$ (ジアステレオ

アイソマー混合物) (36) を 72% (0.231g, 0.359mmol) の収率で得た。

[0118] ¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ 1.30-1.70 (m, 6H, CCH₂, C x 3), 3.05 (s, 4H, (C H, CO), N), 3.15-3.34, 3.38-3.47 and 3.70-3.78 (3m, 2H, OCH₂C), 4.59-4.85 (m, 4H, H-4', 5', 5" and OC H(OC)), 5.38 and 5.53 (2t, 1H, J_{1,2,3} = J_{1,2,4} = 6.00Hz, H-2'), 5.86 and 5.91 (2dd, 1H, J_{1,2,3} = 3.33 and 3.98Hz, H-3'), 6.31 (d, 1H, H-1'), 7.41-7.65 (m, 6H, Ph-H), 8.04-8.16 (m, 4H, H-2, Ph-H), 8.34 and 8.36 (2s, 1H, H-2), 8.80 and 8.89 (2s, 1H, H-8) 元素分析 (C, H, N; O, 1.5H; O) Calcd.: C, 59.28; H, 5.12; N, 10.47. Found: C, 59.19; H, 4.87; N, 10.39.

参考例4

(N⁶-スクシニル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデノシンの合成) 実施例9で得た3',5'-Di-O-benzoyl-N⁶-succinyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine (36) (ジアステレオアイソマー混合物) (0.231g, 0.359mmol) をビリジン (4mL)に溶かし, 0℃に冷却下 2M水酸化ナトリウム水溶液 (3mL)を加え 30分間攪拌した。反応溶液に Dowex 50Wx8 (H form) を加えて中和した後、Dowex 50Wx8を濾別除去し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をビリジン (2mL x 3)で共沸脱水した後、ビリジン (1mL)に溶かし、さらにトリフロロ酢酸無水物 (0.254 mL, 1.79mmol) を加え室温で 30分間攪拌した。反応溶液に水 (1mL)を加えて反応を停止した後、塩化メチレン (30mL)を加え、水 (15mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL)および水 (15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 3',5'-Di-O-benzoyl-N⁶-phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine (ジアステレオアイソマー混合物) (38) を88% (0.304g, 0.440mmol) の収率で得た。

[0119] ¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ (極性が小さい方のジアステレオアイソマー) 1.39-1.81 (m, 6H, CC H₂, C x 3), 3.43-3.50 and 3.75-3.79 (2m, 2H, OC H₂C), 3.94-4.01 (m, 2H, H-5' and 5"), 4.35-4.55 (m, 2H, H-4' and OC H(OC)), 4.54 (t, 1H, J_{1,2,3} = J_{1,2,4} = 4.68Hz, H-3'), 4.86 (dd, 1H, J_{1,2,3} = 7.47Hz, H-2'), 5.77 (d, 1H, H-1'), 8.24 (s, 1H, H-2), 9.01 (s, 1H, H-8);

¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ (極性が大きい方のジアステレオアイソマー) 1.24-1.72 (m, 6H, CCH₂, C x 3), 2.89-2.95 and 3.26-3.30 (2m, 2H, OCH₂C), 3.79 and 3.97 (2dd, 2H, J_{1,2,3} = J_{1,2,4} = 1.65Hz, J_{5,5'} = 12.9

0 Hz, H-5' and 5"), 4.31-4.37 (m, 2H, H-4 and OCH₂(OC)), 4.57 (d, 1H, J_{1,2,3} = J_{1,2,4} = 4.98Hz, H-3'), 5.01 (dd, 1H, J_{1,2,3} = 6.93Hz, H-2'), 6.07 (d, 1H, H-1'), 8.24 (s, 1H, H-2), 8.99 (s, 1H, H-8).

実施例10

(3',5'-ジ-O-ベンゾイル-N⁶-フタロイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデノシン (38) (ジアステレオアイソマー混合物) の合成) 製造例10で得た6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-[3',5'-di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)-β-D-ribofuranosyl]-9H-purine (ジアステレオアイソマー混合物) (35-NT) 0.328 g, 0.5mmol) を塩化メチレン (1.25mL)に溶かし、フタルイミド (0.147g, 1mmol)およびDBU (0.15mL, 1mmol)を加え室温で 1日間攪拌した。さらに無水酢酸 (0.19mL, 2mmol)およびトリエチルアミン (0.28mL, 2mmol)を加え 1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン (30mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL x 2) および水 (15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 3',5'-Di-O-benzoyl-N⁶-phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine (ジアステレオアイソマー混合物) (38) を88% (0.304g, 0.440mmol) の収率で得た。

[0120] ¹H-n.m.r. (CDCl₃): δ 1.30-1.70 (m, 6H, CCH₂, C x 3), 3.13-3.22, 3.25-3.34 3.38-3.46 and 3.67-3.78 (4m, 2H, OC H₂C), 4.60-4.89 (m, 4H, H-4', 5', 5" and OC H(OC)), 5.43 and 5.57 (2t, 1H, J_{1,2,3} = J_{1,2,4} = 6.06Hz, H-2'), 5.89 and 5.95 (2dd, 1H, J_{1,2,3} = 3.14 and 3.84Hz, H-3'), 6.35 (d, 1H, H-1'), 7.43-7.68, 7.83-7.86 and 8.01-8.20 (3m, 14H, Ph-H), 8.31 (s, 1H, H-2), 8.85 and 8.93 (2s, 1H, H-8)。

元素分析 (C, H, N; O,)

Calcd.: C, 64.44; H, 4.53; N, 10.15.

Found: C, 64.27; H, 4.57; N, 10.02.

参考例4

(N⁶-フタロイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデノシン (43) の合成) 実施例10で得た3',5'-Di-O-benzoyl-N⁶-phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine (38) (ジアステレオアイソマー混合物) (0.304g, 0.440mmol) をビリジン (4mL)に溶かし, 0℃に冷却下 2M水酸化ナトリウム水溶液 (3mL)を加え 15分間攪拌した。反応溶液に Dowex 50Wx8 (H form) を加えて中和した後、Dowex 50Wx8を濾別除去し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をビリジン (2mL x 3)で共沸脱水した後、ビリジン (1mL)に溶かし、さらにトリフロロ酢酸無水物 (0.254 mL, 1.79mmol)を加え室温で 30分間攪拌した。反応溶液に水 (1mL)を加えて反応を停止し

た後、塩化メチレン(30mL)を加え、水(15mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)および水(15mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N^6 -Phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine(43)を60%(極性が小さい方のジアステレオアイソマー:0.050g, 0.104mmol; 極性が大きい方のジアステレオアイソマー:0.076g, 0.158mmol)の収率で得た。

[0121] ^1H -n.m.r.(CDCl₃): δ(極性が小さい方のジアステレオアイソマー) 1.40-1.85(m, 6H, CC_H; C x 3), 3.40-3.52(m, 2H, OC_H; C), 3.95-4.05(m, 2H, H-5' and 5"), 4.35-4.42(m, 2H, H-4' and OC_{(O)C}), 4.56(t, 1H, J_{1,2,1'} = J_{1,2,2'} = 4.68Hz, H-3'), 4.91(dd, 1H, J_{1,2,1'} = J_{1,2,2'} = 7.68Hz, H-2'), 6.03(d, 1H, H-1'), 7.84-7.87 and 8.00-8.05(2m, 4H, Ph-H), 8.23(s, 1H, H-2), 9.05(s, 1H, H-8);
 ^1H -n.m.r.(CDCl₃): δ(極性が大きい方のジアステレオアイソマー) 1.34-1.80(m, 6H, CC_H; C x 3), 2.93-3.00 and 3.32-3.37(2m, 2H, OC_H; C), 3.80-3.84 and 3.99-4.04(2m, 2H, H-5' and 5"), 4.36-4.41(m, 2H, H-4 and OC_{(O)C}), 4.61(d, 1H, J_{1,2,1'} = J_{1,2,2'} = 4.95Hz, H-3'), 5.10(dd, 1H, J_{1,2,1'} = 7.14Hz, H-2'), 6.08(d, 1H, H-1'), 7.84-7.87 and 8.02-8.05(2m, 4H, Ph-H), 8.22(s, 1H, H-2), 9.05(s, 1H, H-8).

実施例11

([6-¹⁵N]-3',5'-Di-O-ベンゾイル-N⁶-フタロイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデノシン(ジアステレオアイソマー混合物)(40)の合成) 製造例10で得た6-(3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-9-[3',5'-di-O-benzoyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)]-β-D-ribofuranosyl]-9H-purine(diastereoisomer mixture)(35-NT)(1.313g, 2mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶かし、[¹⁵N]フタルイミド(0.593g, 4mmol)およびDBU(0.9mL, 6mmol)を加え室温で2日間攪拌した。さらに無水酢酸(0.76mL, 8mmol)およびトリエチルアミン(1.12mL, 8mmol)を加え1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残留物を塩化メチレン(50mL)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(25mL x 2)および水(25mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [6-¹⁵N]-3',5'-Di-O-benzoyl-N⁶-phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine(ジアステレオアイソマー混合物)(40)を99.6%(1.378g, 1.99mmol)の収率で得た。

[0122] ^1H -n.m.r.(CDCl₃): δ 1.30-1.74(m, 6H, CC_H; C x 3), 3.14-3.22, 3.25-3.34, 3.36-3.46 and 3.70-3.80(4m, 2H, OC_H; C), 4.60-4.90(m, 4H, H-

-4', 5', 5" and OC_H(O)C, 5.43 and 5.57(2t, 1H, J_{1,2,1'} = J_{1,2,2'} = 5.99Hz, H-2'), 5.89 and 5.94(2dd, 1H, J_{1,2,1'} = 3.09 and 3.99Hz, H-3'), 6.35(d, 1H, H-1'), 7.43-7.64, 7.83-7.87 and 8.01-8.19(3m, 14H, Ph-H), 8.31(s, 1H, H-2), 8.85 and 8.93(2s, 1H, H-8).

参考例5

([6-¹⁵N]-N⁶-フタロイル-2'-O-(テトラヒドロピラン-2-イル)アデノシン(45)の合成) 実施例11で

10 得た[6-¹⁵N]-3',5'-Di-O-benzoyl-N⁶-phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine(ジアステレオアイソマー混合物)(40)(1.378g, 1.99mmol)をピリジン(16mL)に溶かし、0℃に冷却下2M水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え15分間攪拌した。反応溶液にDowex 50Wx8(H form)を加えて中和した後、Dowex 50Wx8を濾別除去し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をピリジン(2mL x 3)で共沸脱水した後、ピリジン(8mL)に溶かし、さらにトリフロロ酢酸無水物1.41mL, 10mmolを加え室温で30分間攪拌した。反応溶液に水(1mL)

20 を加えて反応を停止した後、塩化メチレン(50mL)を加え、水(25mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(25mL)および水(25mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾別除去し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [6-¹⁵N]-N⁶-Phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine(45)を59.5%(極性が小さい方のジアステレオアイソマー:0.158g, 0.327mmol; ジアステレオアイソマー混合物:0.322g, 0.667mmol; 極性が大きい方のジアステレオアイソマー:0.091g, 0.189mmol)の収率で得た。

30 [0123] ^1H -n.m.r.(CDCl₃): δ(極性が小さい方のジアステレオアイソマー) 1.40-1.85(m, 6H, CC_H; C x 3), 3.40-3.53(m, 2H, OC_H; C), 3.97-4.05(m, 2H, H-5' and 5"), 4.37-4.42(m, 2H, H-4' and OC_{(O)C}), 4.58(t, 1H, J_{1,2,1'} = J_{1,2,2'} = 4.68Hz, H-3'), 4.92(dd, 1H, J_{1,2,1'} = 7.68Hz, H-2'), 6.03(d, 1H, H-1'), 7.85-7.88 and 8.02-8.06(2m, 4H, Ph-H), 8.23(s, 1H, H-2), 9.06(s, 1H, H-8); 低分解能FABマススペクトル, m/z 483.3(M+H)⁺.

40 [1H-n.m.r.(CDCl₃): δ(極性が大きい方のジアステレオアイソマー) 1.34-1.80(m, 6H, CC_H; C x 3), 2.93-2.99 and 3.32-3.37(2m, 2H, OC_H; C), 3.79-3.84 and 3.99-4.04(2m, 2H, H-5' and 5"), 4.36-4.40(m, 2H, H-4 and OC_{(O)C}), 4.61(d, 1H, J_{1,2,1'} = J_{1,2,2'} = 4.95Hz, H-3'), 5.10(dd, 1H, J_{1,2,1'} = 7.20Hz, H-2'), 6.08(d, 1H, H-1'), 7.84-7.87 and 8.01-8.05(2m, 4H, Ph-H), 8.22(s, 1H, H-2), 9.05(s, 1H, H-8). 低分解能FABマススペクトル, m/z 483.3(M+H)⁺.

参考例6

([6-¹⁵N]アデノシンの合成) 参考例5で得た [6-¹⁵N]-N'-Phthaloyl-2'-O-(tetrahydropyran-2-yl)adenosine (45) (0.346g, 0.5mmol) を濃アンモニア水 (5mL) - ピリジン (5mL) 溶液に溶かし室温で1日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を pH 2 塩酸 (4mL) に溶かし室温で6時間攪拌した。さらにトリエチルアミンを少量加え反応溶液を中和した後、減圧下濃縮し、残留物を水 (10mL) に溶かし、エーテル (10mL × 3) で洗浄した。水層を減圧下濃縮し、残留物を 1 : 5水-メタノール溶液 (1mL) に加熱溶解し、放置した。生成した結晶を濾別分取し [6-¹⁵N]adenosineを46% (0.062g, 0.231mmol) の収率で得た。

【0124】mp 226 - 228°C (1 : 5 H₂O - CH₃OH).

¹H-n.m.r. (DMSO-d₆): δ 3.52-3.57 and 3.64-3.70 (2m, 2H, H-5' and 5"), 3.95-3.97 (m, 1H, H-4'), 4.13-4.16 (m, 2H, H-3'), 4.59-4.63 (m, 1H, H-2'), 5.15 (d, 1H, J = 4.54Hz, 3'-0H), 5.38-5.41 (t, 1H, J = 5.21Hz, 5'-0H), 5.41 (d, 1H, J = 6.24Hz, 2'-0H), 5.87 (d, 1H, J = 6.19Hz, H-1'), 7.31 (d, 2H, J = 90.07Hz, ¹⁵N - H₂), 8.13 (s, 1H, H-2), 8.34 (s, 1H, H-8).

¹⁵N-n.m.r. (DMSO-d₆): δ 80.94 (N¹⁵).
低分解能FABマススペクトル, m/z 269.1 (M+H)⁺.

【0125】

【発明の効果】 上述したように本発明によれば、テトラゾリル基又はニトロトリアゾリル基が結合した複素環を有する化合物に、塩基の存在下で、スクシンイミド誘導体又はフタルイミド誘導体を導入試薬として用いてN-スクニルまたはN-フタロイル誘導体を効率良く合成することができる。

【0126】 本発明の環外アミノ基の導入法によれば、該アミノ基の導入を高収率で行なうことができるため、本発明の方法は、スクレオシド環外アミノ基への¹⁵N導入法として好適に用いられる。この環外アミノ基導入法によれば、用いるラベル化合物 ([¹⁵N]スクシンイミド、 [¹⁵N]フタルイミド等) が常温で固体であるため、例えばアンモニアの様な常温で気体のラベル化合物を用いる場合とは異なり、保存性および操作性に優れ、また反応に要する試薬の当量数を容易に調整することができ、反応に用いる当量数も必要最小限に留めることができる。したがって、本発明の方法によれば、高価なラベル化合物を効率的に用いることができるため、コストの面からも有利である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁵

C07H 19/067

19/073

19/167

19/173

//(C07D403/04

207:00

239:00)

(C07D403/04

209:00

239:00)

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

8615-4C

C07D239/54

7